

Thrombocytenaggregation und Multiple Sklerose

Experimentelle
Untersuchungen zur Bedeutung
der Thrombocytenaggregation in der
Pathogenese der Multiplen Sklerose

Michael Nahme

Diss.
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Thrombocytenaggregation und Multiple Sklerose

Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung der
Thrombocytenaggregation in der Pathogenese der
Multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Nahme

aus München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Wilmanns

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.85

Herrn Prof. A. Schrader danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der experimentellen Tätigkeit an seiner Klinik. Seinem Oberarzt Herrn Dr. I. Neu und seinem Assistenten Herrn Dr. M. Prosiegel sei für ihre wertvollen Hinweise und ihre tatkräftige und stetige Unterstützung gedankt, die zum Entstehen der vorliegenden Arbeit wesentlich beigetragen haben.

Inhaltsverzeichnis

A.) Einleitung und Fragestellung	1
B.) Literaturübersicht	3
1.) Bisherige Untersuchungen zur Thrombo- cytenadhäsion und -aggregation bei Multipler Sklerose	3
2.) Thrombocyten und Serotonin	7
3.) Thrombocyten und Fettstoffwechsel; Prostaglandine	11
4.) Thrombocytenaggregation als immun- pathologischer Vorgang; Infektiöse Ursachen der MS	17
C.) Eigene Untersuchungen	20
1.) Patientengut und Vergleichsgruppe	20
2.) Material und Methodik	22
2.1 Induzierte Aggregationen	23
2.2 Spontane Aggregation	29
D.) Ergebnisse	31
E.) Diskussion und kritische Wertung	38
F.) Literaturverzeichnis	44

A.) Einleitung und Fragestellung

Obwohl die Multiple Sklerose oder Encephalomyelitis disseminata ein seit fast 150 Jahren bekanntes (17) und heute in seiner Morphologie und Symptomatik wohldefiniertes Krankheitsbild ist, ist doch über ihre Ätiologie und kausale Pathogenese wenig Gesichertes bekannt.

Es handelt sich bei der Multiplen Sklerose um eine Entmarkungskrankheit des zentralen Nervensystems, deren Manifestationen, die sogenannten Plaques, vorwiegend in Bereichen mit weißer Substanz auftreten. In diesen Plaques gehen aus bisher unbekannter Ursache die Oligodendrocyten der Glia und die von ihnen gebildeten Markscheiden zugrunde, während das eigentliche Nervenfasergestüt, die Axone, zunächst weitgehend erhalten bleiben. Die vielfältige und für den jeweiligen Fall spezifische Symptomatik ergibt sich dann aus Lokalisation und Verteilung der Entmarkungsherde in Gehirn und Rückenmark.

Ausgehend von den verschiedensten Befunden anatomischer, biochemischer, aber auch epidemiologischer Art wurden immer wieder Theorien entwickelt, von denen viele trotz unterschiedlicher Schwerpunktsetzung eine cerebrovaskuläre Komponente im pathogenetischen Geschehen der Multiplen Sklerose annehmen. Schon CRUVEILHIER verglich 1839 das Verteilungsmuster der Plaques mit dem kleiner embolisch bedingter Hirninfarkte (24), RINDFLEISCH wies 1863 auf die Existenz kleiner, mit zellulären Elementen angefüllten Venen im Zentrum von MS-Plaques hin (71), CHARCOT sah im selben Jahr thrombotische Verschlüsse derartiger Gefäße (21) und FOG beschrieb 1947 und 1964 das Verteilungsmuster von Entmarkungsherden (29,30), so daß heute die bevorzugt perivenöse Anordnung der Plaques als kaum noch umstritten gelten kann.

Solche und ähnliche Befunde hatten PUTNAM schon 1937 zu der Hypothese veranlaßt, die Verschlüsse kleinerer Hirnvenen stellten die wesentliche Ursache der Multiplen Sklerose dar (69). Er wies schon damals auf das Vorhandensein von Thrombocyten in derartigen Thromben hin: "The commonest type of thrombus, seen in eight cases, was an accumulation of platelets." (Zitat aus 69)

In der Folgezeit wurden daher wiederholt auch Untersuchungen an den Thrombocyten MS-Kranker durchgeführt, wobei man sich zunächst, wohl auch aus meßtechnischen Gründen, auf die Thrombocytenadhäsion, also die Haftneigung der Blutplättchen an fremden Oberflächen, konzentrierte. Die Thrombocytenaggregation, also ihre Neigung untereinander zu verkleben, ist bisher selten und erst in neuerer Zeit untersucht worden - zuletzt 1977 von COUCH und HASSANFIN (23) und 1981 von BENNER, BURSTEDDE und SWANK (8).

Diese Arbeit berichtet über Thrombocytenaggregationsmessungen mit der photometrischen Methode von BORN und BREDIN an 20 MS-Patienten und 16 gesunden Kontrollpersonen, die an der Neurologischen Universitätsklinik des Klinikums Großhadern in München durchgeführt wurden.

B.) Literaturübersicht

1.) Fisherige Untersuchungen zur Thrombocytenadhäsion und -aggregation bei Multipler Sklerose

Wie bereits erwähnt stellte PUTNAM 1937 die Hypothese auf, die Multiple Sklerose sei eine direkte Folge venöser Mikrothromben im Gehirn, wobei der überwiegende Teil dieser Mikrothromben aus Plättchenaggregaten bestand (69). PUTNAM sah seine These vor allem auch dadurch gestützt, daß er neben den typischen MS-Plaques im Gehirn der Kranken auch fokale Nekrosen, ischämische Veränderungen und sogar kleine Erweichungsherde gefunden hatte: "The more extreme types of injury and repair were comparable to those which have long been recognized as of ischemic origin." (Zitat aus 69).

Interessanterweise war er nicht in der Lage, einen primären Gefäßwandschaden festzustellen, weshalb er den Grund für die Thrombosierungen im zirkulierenden Blut suchte.

PUTNAMs Hypothese blieb jedoch nicht lange unwidersprochen. Besonders seitens der Neuropathologen wurde entgegengehalten, daß die typischen Läsionen der Multiplen Sklerose eben nicht Infarkten glichen, in denen der Nervenzellkörper selbst das verletzlichste Element ist, aber gerade dieser in typischen Plaques erhalten bleibt (10).

Wenngleich man also heute sicher sagen kann, daß cerebrale Mikrothrombosen nicht die eigentliche Ursache der MS sind, so wird ihnen doch von einigen Autoren eine wichtige Rolle z. B. bei der Auslösung neuer Krankheitsschübe

zugesprochen (8, 23, 28, 49, 51, 64). Seit Jahrzehnten erfordern deshalb immer wieder auch die Thrombocyten MS-Kranker wissenschaftliches Interesse. Die meisten Untersucher verwendeten dabei Methoden, die darauf basieren, die Plättchenzahl im Plasma vor und nach Expositionen des Plasmas zu fremden Oberflächen zu bestimmen und daraus einen die Adhäsivität charakterisierenden Index zu konstruieren.

NATHANSON und SAVITSKY führten 1952 als erste derartige Messungen durch und konnten an insgesamt 60 Fällen von MS feststellen, daß die Adhäsivität im Verlauf aktiver Schübe der Erkrankung ansteigt und während stationärer Phasen zur Norm zurückkehrt (57). Diese Befunde konnten später u.a. von CASPARY et al. (18,1965), WRIGHT et al. (92,1965), SHARP (78,1965), MILLAR et al. (52,1966) und DOHNAL (26,1970) in ähnlich angelegten Untersuchungen im wesentlichen bestätigt werden.

Steigerungen der Thrombocytenaggregation konnten, außer bei verschiedenen inneren Erkrankungen, auch bei Polyradikulitis Guillain-Barré, Hirntumoren und Schädel-Hirn-Traumen, nicht jedoch bei anderen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden (18,57).

Seit 1956 weiß man, daß Thrombocyten Adenosintriphosphat (ATP) in sehr hohen Konzentrationen enthalten und daß dieses ATP während der viskösen Metamorphose der Blutplättchen zerfällt, wobei Adenosindiphosphat (ADP) und

Adenosinmonophosphat (AMP) entstehen. ADP wiederum ist in der Lage, Plättchenaggregation zu induzieren oder zu unterhalten, wenn es einer Suspension von Plättchen in Plasma zugegeben wird bzw. aus den Plättchen selbst freigesetzt wird. Dieser Effekt von ADP kann im Bereich niedriger Konzentrationen von ADP durch AMP (in geringerem Maße auch durch ATP) antagonisiert werden, was dann zu einer Desaggregation führt (12).

In diesem Sinne sind auch die Kurven der ADP-induzierten Aggregation, von denen später die Rede sein wird, zu interpretieren: Die im Normalfall eintretende Desaggregation kommt durch den hemmenden Effekt des AMP zustande, das aus den aggregierenden Thrombocyten freigesetzt wird. Bei gesteigerter Aggregationsneigung reicht dieser hemmende Effekt jedoch nicht aus und es kommt zu vollständiger und irreversibler Aggregation (2. Aggregationswelle).

Dieser Mechanismus wurde zuerst von BORN mit einer photometrischen Meßmethode untersucht (12), die später von O'PRIEN modifiziert wurde (59). Die neue Methode machte es jetzt möglich, nicht mehr nur die Adhäsion, sondern selektiv die Aggregation bzw. Agglutination der Thrombocyten zu erfassen.

Neuere Untersuchungen hierzu stammen von COUCH und HASSANEIN (23). Sie untersuchten die Reaktion von Blutplättchen MS-Kranker auf steigende Dosen von ADP. Es wurde eine gesteigerte Aggregationsneigung bei Multipler Sklerose festgestellt, die um so stärker war, je näher

der letzte Schub lag. Ein Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung bestand im Gegensatz zu manchen der bereits erwähnten Untersuchungen (26,51,57) nicht, was durchaus an den verschiedenen Schemata zur Einschätzung des Schweregrades liegen könnte, die die verschiedenen Gruppen verwandten. (COUCH und HASSANFIN benutzten nur den Grad der Gehbehinderung als Maßstab)

Die aktuellsten Arbeiten hierzu aber kommen aus München. BENNFR, BURSTEDDE und SWANK betrachteten die Reaktion von MS-Blutplättchen auf verschiedene Konzentrationen von Ristocetin, Kollagen und ADP (8,1981). Wieder ergab sich für die MS eine erhöhte Aggregationsneigung, wobei besonders zu erwähnen ist, daß diese Neigung sich vor allem bei noch frischen Fällen von MS manifestierte. Die Autoren schließen daraus auf eine nicht näher definierte Rolle der Plättchenanomalie in der Pathogenese der Krankheit.

2. Thrombocyten und Serotonin

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT) ist ein biogenes Amin das durch oxidative Decarboxylierung von Tryptophan entsteht. Physiologischerweise kommt es in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut, in bestimmten hirnstammnahen Gehirnbereichen, z. B. im Hypothalamus, und in den Thrombocyten vor, in denen es in besonderen Organellen gespeichert wird (65,68). Der überwiegende Teil des Serotonins im menschlichen Blut des Gesunden stammt aus den Thrombocyten (34), aus denen es während der zweiten Phase der Aggregation (visköse Metamorphose) zusammen mit ADP und verschiedenen Enzymen in großen Mengen freigesetzt wird (54).

Über die Funktion dieses thrombocytären Serotonins herrscht noch weitgehend Unklarheit. Da es aber die bemerkenswerte Eigenschaft besitzt, konzentrations- und zeitabhängig die Thrombocytenaggregation entweder zu hemmen oder zu fördern, wird vermutet, daß es eine Rolle bei der Regulation der thrombocytären Blutgerinnung spielt, indem es (in kleinen Konzentrationen) die Adhäsion und Aggregation der Plättchen an der Gefäßwand und untereinander zuerst fördert, um dann (in höheren Konzentrationen) die intravasculäre Aggregation zu begrenzen (5).

Diese scheinbar paradoxe Fähigkeit des Serotonins wird durch die Annahme Serotonin-spezifischer Rezeptoren auf der äußeren Plättchenmembran erklärt, an die sich das Serotonin anlagert und mit deren Hilfe es aktiv ins Innere des Thrombocyten transportiert wird. Dort dissoziiert der Komplex, und der Rezeptor kann an der Außenfläche

ein neues Molekül Serotonin aufnehmen. Solange genügend freie Rezeptoren vorhanden sind, werden dabei die Plättchen durch das Serotonin aggregiert. Möglicherweise entsteht dieser Effekt nicht durch das Serotonin selbst, sondern durch das im Verlaufe des aktiven Transports durch die Membran freiwerdende ADP (6).

Im Gefolge des massiven Einwärtstransports von 5-HT entsteht aber in kurzer Zeit ein hoher Konzentrationsgradient nach außen, weshalb das Transportsystem langsam gesättigt wird, indem immer weniger freie Rezeptoren für die Reaktion zur Verfügung stehen (Abb. 1).

In diesem gesättigten Zustand können die Plättchen nicht mehr durch erneute Zugabe von Serotonin zur Aggregation gebracht werden.

Abbildung 1

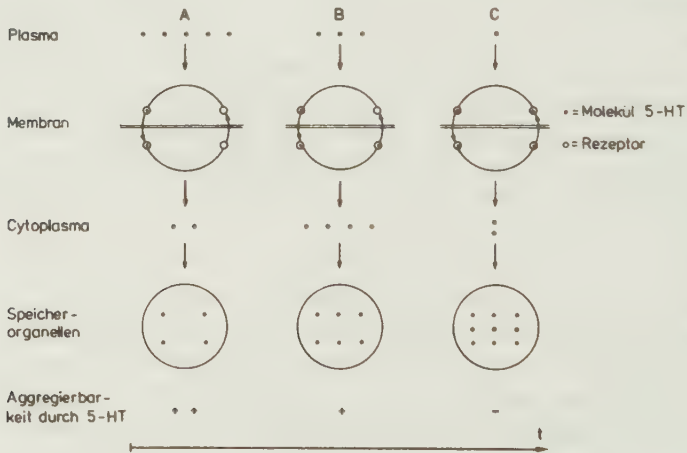


Abb. 1: Modell zur Beschreibung des Konzentrations- und zeitabhängigen Effekts von Serotonin auf Thrombozyten (verändert nach 6)

Interessant im Hinblick auf unsere eigenen Untersuchungen ist die Tatsache, daß bei BAUMGARTNER und BORN, die dieses System an gesunden Probanden untersuchten, Serotonin allein immer nur die erste Aggregationswelle induzierte, jedoch in keinem Fall bis zur zweiten, irreversiblen Aggregationswelle führte (siehe auch Abschnitt C; Material und Methodik).

Diese "Rezeptortheorie" steht im Einklang mit Befunden von HILTON und CUMINGS, die ähnliche Versuche an Thrombocyten unternahmen, deren Serotoninspeicher durch Reserpin entleert worden waren (36,37). Darüber hinaus konnten sie eine umgekehrte Korrelation zwischen dem Blutspiegel von Serotonin und der Reagibilität der Thrombocyten auf 5-HT feststellen.

Die Freisetzung von Serotonin aus Blutplättchen im Rahmen einer Antigen-Antikörper-Reaktion ist ebenfalls nachgewiesen worden (38,56).

CASPARY und FIELD gelang es nun mit Hilfe von Cl^{14} -markiertem Serotonin, diese Freisetzungsreaktion im Plasma von MS-Kranken zu messen, dem "Encephalitogener Faktor" (E.F.) bzw. Fialbumin als Antigen zugesetzt worden war. Die Stärke der Freisetzung bei MS-Patienten unterschied sich hochsignifikant von der bei Kontrollpersonen, wobei sie vor allem von einem optimalen Verhältnis von Antigen zu Antikörper abhängig war (19).

Es lassen sich nun Bedingungen vorstellen, in denen es über einen solchen Mechanismus zu einer akuten Verschlechterung einer Multiplen Sklerose kommen könnte (28). Nach dieser Vorstellung wirkt die MS-Plaque als

Quelle eines Antigens, dessen Konzentration in den abführenden Venen am höchsten ist. Die dort stattfindende Antigen-Antikörper-Reaktion verursacht direkt oder über den Umweg der Serotoninfreisetzung die Bildung von Plättchenaggregaten im Gefäß und an dessen Wand. Diese Schicht an der Gefäßwand führt zunächst zur Einschränkung der Resorptionskapazität des Gefäßes und schließlich zum umschriebenen perivenösen Ödem und zu Ernährungsschwierigkeiten des umgebenden Gewebes, zumal das Gehirn kein Lymphsystem besitzt. Darüber hinaus könnte das freigesetzte Serotonin stromabwärts als Vasokonstriktor wirken und zusätzlich die Situation verschlechtern. Gerade bei anderweitig vorgeschädigtem Hirngewebe würde dieser Mechanismus auch eine Erklärung für den oft transitorischen Charakter mancher Symptome der Multiplen Sklerose liefern (28).

3.) Thrombocyten und Fettstoffwechsel; Prostaglandine

Die Möglichkeit von Fettstoffwechselstörungen bei der Multiplen Sklerose zog schon früh das wissenschaftliche Interesse auf sich. So führte die Beobachtung eines Rückgangs der MS während der Hungerjahre des Krieges, wie auch ihre eigenartige Epidemiologie mit dem gehäuften Vorkommen in Gebieten mit erhöhtem Konsum vor allem tierischer Fette, zu Spekulationen über biochemische bzw. diätetische Ursachen der Krankheit (4,9,85,88). Allein schon der außergewöhnlich hohe Fettgehalt der Markscheiden mit ihrem Lipid-Protein-Verhältnis von 4:1 fordert die Vorstellung heraus, daß die Oligodendroglia für Alterationen ihres Hauptstrukturelementes besonders anfällig sei.

In der Folgezeit wurde daher des Öfteren das Lipid- und Proteinmuster des Serums MS-Kranker untersucht, wobei die Ergebnisse nicht immer übereinstimmen (3,7,16,33,35,44,45,55,63,74,91). Es scheint sich aber doch zu ergeben, daß bei der Multiplen Sklerose ein Mangel der essentiellen ungesättigten Fettsäure C 18:2 (Linolsäure) vorliegt. Eine aktuelle Arbeit von NEU bestätigt diesen Befund (58,1981). NEU untersuchte nicht nur das Fettsäuremuster des Serums, sondern auch das des Liquors, in welchem sich wahrscheinlich wegen der Blut-Liquor-Schranke für Lipide die Verhältnisse in den Plaques direkter widerspiegeln als im Blut. Darauf wiesen schon 1963 SCHRAEDER und SCHWARZ hin, nachdem sie bei akuten MS-Schüben im Liquor selektiv Cholesterinester nachweisen konnten, die in normaler weißer Substanz nicht vorkommen (75). NEU fand in beiden Kompartimenten (im Serum und erstmals im Liquor) ein Ungleichgewicht zwischen gesättigten bzw.

einfach ungesättigten Fettsäuren und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Am ausgeprägtesten war dieser Befund bei den Cholesterinestern der Linol- und Arachidonsäure im Liquor, beides Vorläufer der Prostaglandinsynthese.

Für die Thrombocytenaggregation lassen sich aus diesen Befunden auf verschiedenen Wegen Konsequenzen ableiten. Die naheliegendste Vorstellung ist wohl die, daß die Membranen der Thrombocyten selbst im Gefolge des veränderten Serumfettsäuremusters verändert werden. Dies, wie auch eine Korrelation des verminderten Cholesterin-Linolesterspiegels zur erhöhten Plättchenadhäsivität, ist auch bereits nachgewiesen worden (33,74). Auch Veränderungen an roten Blutzellen wie vergrößerter Durchmesser und erhöhte osmotische Fragilität wurden gefunden (20, 43,66,67).

Ebenso könnte der aggregierende Faktor nicht in den Thrombocyten selbst, sondern im Plasma zu finden sein, wozu einmal verschiedene Fettsäuren (z. B. Arachidonsäure und langkettige gesättigte Fettsäuren) in der Lage sind (40,79), interessanterweise aber auch Lysolecithin, das verschiedene Autoren im Serum MS-Kranker erhöht fanden (2,11).

BOLTON et al. stellten in solchen Seren eine veränderte elektrophoretische Plättchenmobilität im Sinne einer erhöhten Ansprechbarkeit der Plättchen auf ADP, im akuten Schub auch auf Noradrenalin fest, die sie auf das Lysolecithin zurückführten. Dieser Befund ist auch insofern interessant, als die gefundenen Lysolecithin-Konzentrationen in der Lage sind, Erythrocyten zu hämolysieren (bei MS durch deren erhöhte Fragilität noch erleichtert), was zu zusätzlicher ADP-Freisetzung führt. Der Effekt des ADP auf die Thrombocyten wurde bereits erläutert.

Auf der Vorstellung einer Fettstoffwechselstörung basiert auch die von SWANK postulierte Hypothese von der Suspensionslabilität des Blutes (86).

Danach führt das Ungleichgewicht der Fettsäuren im Blut MS-Kranker bei reichlichem Fettgenuß zu strömungsbehindernden Agglutinationen zellulärer Bluthbestandteile, was auf dem Weg über eine Hypoxie Entmarkungsprozesse forcieren könnte. Auf diese Weise erklärt SWANK auch die bei MS-Patienten häufiger auftretende Periphlebitis retinae.

Fettsäuren bzw. ihre Verbindungen und Derivate dienen im Organismus nicht nur als Strukturelemente, sondern sie haben auch funktionelle und regulatorische Aufgaben. Nachdem die bisher in diesem Abschnitt beschriebenen Möglichkeiten der Beeinflussung der Thrombocyten vorwiegend physikochemischer Natur waren, ist es jetzt nötig, auf einige spezifischere biochemische Mechanismen einzugehen, die Einfluß auf die Blutplättchen nehmen können.

Wie bereits erwähnt sind die beiden Fettsäuren, die NEU bei der MS erniedrigt fand, die Linolsäure C 18:2 und die Arachidonsäure C 20:4, Vorläufer in der Synthese der Prostaglandine mit zwei Doppelbindungen wie PGE₂, PGF_{2a} und TXA₂ (Thromboxan), wobei diese Synthese über ein zyklisches Endoperoxid läuft, dessen Fähigkeit zur Thrombocytenaggregation bekannt ist (31, 83, 90). Siehe dazu Abb. 2.

PGF₂, PGF_{2a} und TXA₂ werden während der Plättchenaggregation gebildet und ähnlich wie Serotonin und ADP freigesetzt (81). Die dazu notwendige Arachidonsäure wird unter Katalyse einer Plättchenphospholipase freigesetzt, deren Aktivität man u.a. regulatorische Funktion beimißt (77).

Abbildung 2

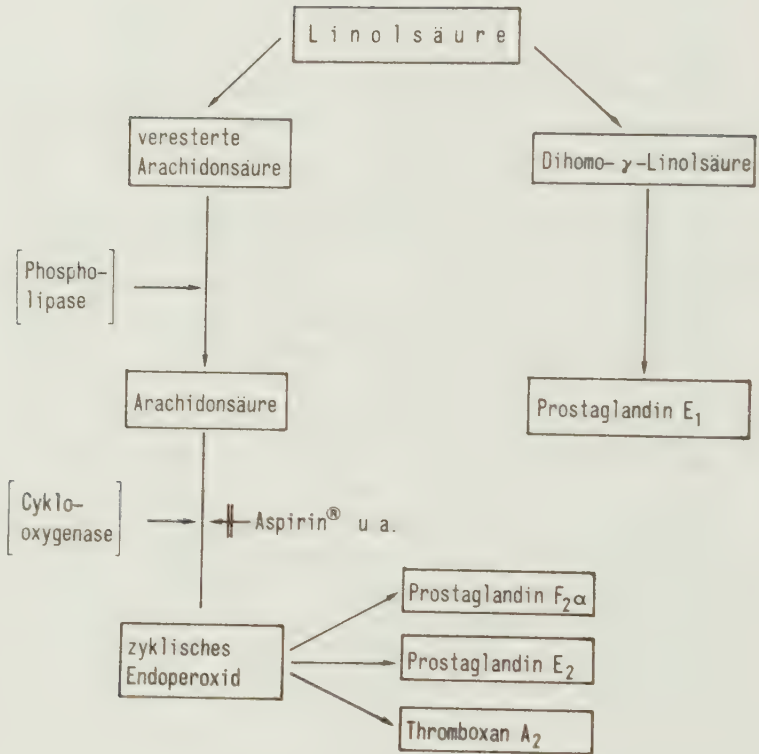


Abb. 2: Vereinfachter Stammbaum der Prostaglandine (schematisiert)

In den Blutplättchen existiert aber noch ein weiteres Prostaglandin mit nur einer Doppelbindung, das PGE_1 , dessen hemmende Wirkung auf die Thrombocytenaggregation die fördernde des PGE_2 (bzw. seines Vorläufers, des zyklischen Endoperoxides) um das zehnfache übersteigt (84). Weiterhin ist von Interesse, daß die in den Plättchen lokalisierte Cyklooxygenase, die die Bildung des Endoperoxids aus Arachidonsäure katalysiert, durch Acetylsalicylsäure-haltige Medikamente wie Aspirin^R gehemmt werden kann (31). Dies ist der Grund, warum wir die Arachidonsäure-induzierte Aggregation als Indikator für die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) benutzten, wie weiter unten beschrieben. Auch durch verschiedene andere Fettsäuren kann die Cyklooxygenase kompetitiv gehemmt werden, so durch C 18:1 (Ölsäure), C 18:2 (Linolsäure), C 18:3 (Linolensäuren) und C 20:5 (62,80), was bei der großen strukturellen Ähnlichkeit dieser Substrate mit der Arachidonsäure nicht weiter verwundert.

Ansesichts der erwähnten Stoffwechselveränderungen bei Multipler Sklerose erscheint es möglich, daß sich daraus ergebende Störungen in der Regulation der Prostaglandinsynthese auf die Thrombocytenaggregation auswirken. Beispielsweise könnte ein Wegfall der Hemmung der Cyklooxygenase durch die verminderte Linolsäure zu einer verstärkten Peroxidierung der nun relativ überwiegenden Arachidonsäure führen, was eine erhöhte Thrombocytenaggregation nach sich zöge. Auf gleiche Weise könnten Veränderungen der Konzentrationen von PGE_1 und PGE_2 in den Thrombocyten wirken, da wie erwähnt PGE_1 zehnmal stärker hemmt als PGE_2 fördert. Ein Abfall beider Prostaglandine in den Thrombocyten MS-Kranker wurde von SRIVASTAVA, FOG und CLAUSEN erst 1975 festgestellt (84). Auch dieser Abfall ließe sich durch das veränderte Substratangebot erklären (Linolsäure - PGE_1 ; Arachidonsäure - PGE_2).

MICKEL et al. stellten schließlich eine Hypothese zur Pathogenese der MS auf, die viele der besprochenen und noch zu besprechenden Aspekte in sich vereiniqt (49,50).

MICKEL nimmt als primären Auslöser der Multiplen Sklerose eine intestinale Infektion an, beispielsweise durch einen Enterovirus ähnlich dem der Poliomyelitis. Durch den Zusammenbruch der Schutzbarriere der Darmmucosa käme es zu einer Finschwemmung von Endotoxin, insbesondere von Peroxiden, in den Organismus, bei zusätzlich gesteigerter Neubildung von Peroxiden und Verbrauch von Antioxidantien im Zuge der Abwehrreaktionen der Granulocyten. Befunde wie die erhöhte osmotische Fragilität von Erythrocyten oder der Linolsäureabfall bei MS fänden ihre Erklärung in einem Angriff der Peroxide auf ungesättigte Fettsäuren und Sulfhydrylgruppen in Membranen und Enzymen.

Den Thrombocyten kommt in dieser Hypothese eine Art "Straßenfegerfunktion" im Organismus zu, indem sie Endotoxin adsorbieren und u.a. ins Gehirn transportieren können. Das Endotoxin aktiviert die Plättchenperoxidase, es entstehen Peroxide, u.a. aus Arachidonsäure, die Plättchen aggregieren, und zwar bevorzugt in Gebieten langsamen Blutflusses, den postkapillären Venolen. Durch die Aggregation wird Peroxid wieder frei und kann jetzt die Oligodendroglia angreifen, die diesem Angriff aufgrund ihrer mangelnden enzymatischen Ausstattung besonders schutzlos ausgeliefert ist.

Hier spielen die Thrombocyten also eine Doppelrolle, indem sie das schädliche Agens zunächst an den Ort seiner Wirkung transportieren und dann durch ihre Aggregation besonders schlechte Überlebensbedingungen für die Markcheiden schaffen.

4.) Thrombocytenaggregation als immunpathologischer Vorgang;
Infektiöse Ursachen der MS

Autoimmunphänomene sind eine häufige Beobachtung bei Multipler Sklerose. Bei dieser chronisch entzündlichen Erkrankung bekommt das Immunsystem Zugang zu Gewebeelementen, die zur Zeit seiner "Prägung" ihm entweder nicht zugänglich waren oder noch nicht existierten. Dies ist auch von anderen Zuständen bekannt, etwa einer Immunorchitis, und insofern ist das Auftreten von Autoimmunphänomenen eigentlich nicht verwunderlich. Selbst nach einem Herzinfarkt, im allgemeinen sicher kein primär immunpathologisches Geschehen, sind Autoantikörper gegen zugrundegehendes Herzmuskelgewebe beobachtet worden. Im Gegensatz zu diesen Zuständen jedoch wird bei der Multiplen Sklerose eine pathogenetische oder gar ätiologische Rolle dieser Immunphänomene bei der Entstehung der Krankheit vermutet. Dies gilt in verstärktem Maße, seit es gelang, mit der sogenannten Experimentell-allergischen Encephalomyelitis (EAE) ein Tiermodell aufzustellen, dessen immunologische Genese als gesichert gilt und das der Multiplen Sklerose neuropathologisch und klinisch in vielem ähnlich ist. Auch eine schubweise verlaufende Variante der EAE ist bekannt. Selbst Vertreter einer nichtimmunologischen Ätiologie der MS bringen zumindest die Chronizität der Erkrankung mit Immunphänomenen in Zusammenhang, während der schubweise Verlauf allgemein Erklärungsschwierigkeiten bereitet.

Selbstverständlich ist auch im Zusammenhang mit Immunphänomenen eine Beeinflussung der Thrombocytenaggregation denkbar, wobei man hier vielleicht besser von -agglutination spricht. Wie bereits im Abschnitt über Thrombocyten

und Serotonin beschrieben, konnten CASPARY und FIELD durch Antigenzugabe zu Seren von MS-Patienten sowohl eine Serotonin-Freisetzung als auch eine Thrombocytenagglutination induzieren (19). Die daraus entwickelte pathogenetische Vorstellung ist ebenfalls weiter oben beschrieben worden, wobei man über den Mechanismus der Agglutination diskutieren kann. Sie könnte sowohl über kreuzreagierende Antikörper zustande kommen, als auch über Anlagerung von Antigenen an die Thrombocytenoberfläche, eventuell als Haptene. Auch eine Aggregation über den Serotoninmechanismus ist denkbar.

In letzter Zeit hat das veränderte Fettsäuremuster bei MS auch in immunologischer Hinsicht neue Aufmerksamkeit erfahren, indem man der Linol- und Arachidonsäure Regulationsfunktion bei zellulären Immunreaktionen zuspricht, wo sie z. B. die Antigenerkennung immunkompetenter Lymphocyten herabsetzen können (47,48). Tatsächlich konnten CLAUSEN et al. schon 1967 zeigen, daß erniedrigte Spiegel freier Fettsäuren den Verlauf einer EAE begünstigen (22). Freie Fettsäuren könnten also auch auf diese Weise Immunreaktionen und evtl. begleitende Thrombocytenagglutinationen beeinflussen.

Schon seit dem Ende des vorigen Jahrhunderts werden infektiöse Ursachen der Multiplen Sklerose diskutiert, wozu auch deren ungewöhnliche Epidemiologie immer wieder Anlaß gibt. Im Laufe der Zeit sind sehr viele Mikroorganismen diesbezüglich beschuldigt worden, von denen heute nur noch einige Viren und als sehr interessante Variante die sog. Slow-viruses übriggeblieben sind, von denen man annimmt, daß sie u.a. für Scrapie, eine Entmarkungskrankheit der Schafe verantwortlich sind. Da sowohl über die

Natur und die Wirkungsweise der slow-viruses als auch über ihre Beteiligung in der Pathogenese der MS wenig Gesichertes bekannt ist, kann über eine Thrombocytenmitbeteiligung hierbei noch nichts ausgesagt werden. Anders ist dies bei manchen "herkömmlichen" Viren, speziell den Myxo- bzw. Influenzaviren und den Paramyxoviren, zu denen auch das Masernvirus gehört. Erhöhte Antikörper gegen Masernvirus sind bei MS wiederholt nachgewiesen worden (1,61). Außerdem ist von Myxoviren die Fähigkeit zur Invasion in Thrombocyten und die Veränderung von deren Oberflächeneigenschaften bekannt (25,39,76).

Auch SRIVASTAVA und CLAUSEN halten es für möglich, daß die von ihnen gefundenen Veränderungen im Prostaglandinstoffwechsel von Thrombocyten MS-Kranker (84) durch ein in die Plättchen inkorporiertes Virus verursacht sein könnten. Es ist daher gut vorstellbar, daß ein solches Virus, direkt oder indirekt, z. B. über Stoffwechsel- und/oder Oberflächenveränderungen auch zu erhöhter Thrombocytenaggregation führen könnte: "In this respect it is of interest that myxoviruses, which represent a group to which MS agent may belong, have the ability to invade the thrombocytes and cause morphological changes, such as degranulation and liberation of the aggregating agent ADP." (Zitat aus 84)

C.) Eigene Untersuchungen

1.) Patientengut und Vergleichsgruppe

Die Thrombocytenaggregationsmessungen wurden an 20 Multiple-Sklerose-Patienten (15 Frauen und 5 Männer) im Alter zwischen 16 und 60 Jahren (Durchschnittsalter 39,1 Jahre) durchgeführt.

Es handelte sich in allen Fällen um eine "klinisch definitive Multiple Sklerose" nach den Kriterien von ROSE et al. (72), die in den meisten Fällen noch durch zusätzliche Laborparameter wie z. B. erhöhtes IgG im Liquor erhärtet wurde.

Kriterien der "klinisch definitiven Multiplen Sklerose" nach ROSE et al. (72):

- Schubweiser Verlauf mit mindestens zwei Schüben, die nicht weniger als einen Monat auseinander lagen
oder
- langsam oder schrittweise progredienter Verlauf über mindestens sechs Monate
- dokumentierte neurologische Zeichen, die mehr als einem Bereich des ZNS mit überwiegend weißer Substanz zugeordnet werden können
- Beginn der Symptomatik im Alter zwischen 10 und 50
- keine bessere neurologische Erklärung

Sechs dieser Patienten (6 Frauen zwischen 16 und 42) hatten einen akuten Schub, der nach McALPINE et al. in (46) definiert ist als "das Auftreten eines neuen Symptoms oder das Wiederkehren eines alten Symptoms irgendwann nach dem ersten Schub, d. h. ein Schub ist das Auftreten neuer Läsionen oder die Reaktivierung oder Vergrößerung alter Läsionen".

Davon abzugrenzen ist nach McALPINE die sogenannte "vorübergehende Verschlechterung für kurze Zeit".

Wegen möglicher Beeinflussung des Thrombocytenverhaltens galten als allgemeine Ausschlußkriterien

- Migräne
- aktueller Infekt
- Arteriosklerose
- Schwangerschaft
- Schwere Operation bzw. Herz- oder Hirninfarkt innerhalb des letzten Jahres
- Einnahme thrombocytenaggregationshemmender Medikamente wenige Tage vorher (bei Acetylsalicylsäure bis 14 Tage vorher - die weiter unten zu beschreibende Aggregation mit Arachidonsäure diente hierfür als zusätzlicher Indikator)
- Behandlung mit Corticosteroiden oder anderen Immunsuppressiva (Imurek etc.) im letzten halben Jahr

Das Kontrollkollektiv bestand aus 16 klinisch Gesunden (7 Frauen und 9 Männer) im Alter zwischen 21 und 62 Jahren (Durchschnittsalter 38,6 Jahre), für die dieselben allgemeinen Ausschlußkriterien wie für die Gruppe der MS-Kranken galten.

2.) Material und Methodik

Photometer: Eppendorf 1101 M mit Filter 546 nm

Aggregometer: Universalaggregometer der Firma Braun-
Melsungen zum Eppendorf-Photometer

Schreiber: Omniscribe TM Recorder der Firma Houston
Instruments

Zentrifuge: Labofuge von Heraeus-Christ

Es wurden sowohl die "Spontane Aggregation" (Aggregation ohne Zugabe aggregationsauslösender Substanzen) als auch mehrere "induzierte Aggregationen" (Aggregation nach Zugabe aggregationsauslösender Substanzen) gemessen wie unten beschrieben. Die Messungen erfolgten im Patienten- und Normalkollektiv zu jeweils gleichen Zeitpunkten nach Blutabnahme:

ADP-induzierte Aggregation	30 min nach Blutabnahme
Arachidonsäure-induzierte Aggr.	50 min nach Blutabnahme
Serotonin-induzierte Aggr.	70 min nach Blutabnahme
Serotonin-induzierte Aggr. nach 2 min Präinkubation mit Serotonin	80 min nach Blutabnahme
Spontane Aggregation	90 min nach Blutabnahme

Der Papiervorschub für alle Messungen betrug 1 cm/min.

Blutabnahme:

Die Blutabnahme erfolgte mit einer großvolumigen Kanüle (Nr. 1, weiß) durch Punktion einer großen Vene, möglichst ohne Beimengung von Gewebesaft. Das Blut wurde in eine 20 ml-Kunststoffspritze langsam aufgezogen, in der 2 ml handwarmes 3,13 % Na-Citrat als Antikoagulum vorgelegt waren. Nach gründlicher Durchmischung wurde es in silikonisierte Plastikröhrchen à 10 ml gefüllt, mit Parafilm abgedeckt, und bei Raumtemperatur stengelassen. Pro Einzelmessung wurden 5 - 10 ml Vollblut benötigt, pro Proband also ca. 40 ml.

Zentrifugation:

Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma (PRP) wurde das Plastikröhrchen jeweils kurz vor der Messung 10 min lang bei 1000 U/min zentrifugiert.

2.1 Induzierte Aggregationen

Die Messung der induzierten Aggregationen erfolgte mit der photometrischen Methode nach BORN und O'BRIEN in der Modifikation nach BREDDIN et al. (12, 15, 59).

Die Abb. 3 erläutert das Prinzip: 1 ml PRP wird in einem Meßröhrchen im Strahlenang eines Photometers mittels eines Rührmagneten kräftig gerührt. Die nach Zugabe eines "Auslösers" entstehende Aggregation führt zur Änderung der optischen Dichte des Plasmas, die mit Hilfe eines Kompensationsschreibers fortlaufend registriert wird.

Abbildung 3:



Abb. 3: Meßprinzip

Bei den induzierten Aggregationen wurden folgende Kurventypen unterschieden (siehe dazu Abb. 4, aus der auch die verwendeten Parameter hervorgehen):

Typ I: (Irreversible Aggregation)

- sofortiger steiler Abfall der Kurve ohne Desaggregation (Normalbefund bei der Arachidonsäure-induzierten Aggregation)

Typ II: (Irreversible Aggregation nach Desaggregation)

- steiler Abfall bis zu einem Minimum, danach Wiederanstieg der Kurve (Desaggregation) mit nachfolgendem Abfall auf einen Wert unter dem vorausgegangenen Minimum (2. Aggregationswelle)

Typ III: (Reversible Aggregation)

- steiler Abfall bis zu einem Minimum, danach Wiederanstieg auf einen konstantbleibenden Wert (Normalbefund bei der ADP- und Serotonin-induzierten Aggregation)

Typ IV: (Stark gehemmte Aggregation; nur bei der Serotonin-induzierten Aggregation nach Präinkubation)

- langsames Abfallen der Aggregationskurve unter kleinem Winkel

Die Meßdauer betrug bei allen induzierten Aggregationen 5 Minuten.

Abbildung 4:

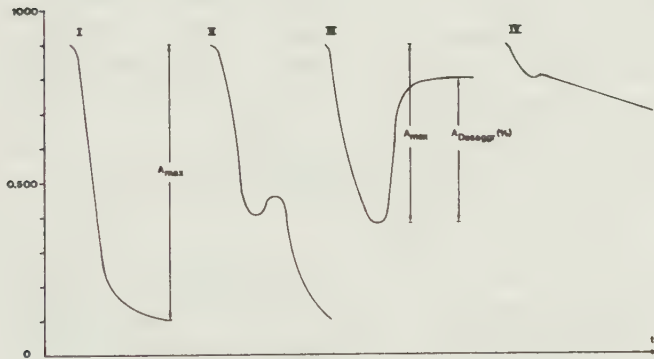


Abb. 4: Kurventypen und Auswertungsparameter der induzierten Aggregation (verändert nach 15)

2.1.1 APD-induzierte Aggregation

Zeit: 30 min nach Blutabnahme

Reagens: - Adenosindiphosphat (Boehringer, Mannheim)

M = 427,2

- Herstellung einer Stammlösung von $[0,5 \text{ mM}]$ ADP in destilliertem Wasser
- daraus alle 14 Tage Herstellung einer Gebrauchslösung von $[50 \text{ } \mu\text{M}]$ ADP in destilliertem Wasser

Start der Aggregation durch Zugabe von $20 \text{ } \mu\text{l}$ ADP aus der Gebrauchslösung zu 1 ml PRP im Meßröhrchen, was zu einer Endkonzentration von $[1 \text{ } \mu\text{M}]$ ADP im Plasma führt.

Bei der ADP-induzierten Aggregation wurde nach (41) als Normalbefund der Kurventyp III mit einer Desaggregation $\geq 40 \%$ gewertet. Die Typen I und II sowie Typ III mit Desaggregation $< 40 \%$ wurden als gesteigerte Aggregationen gewertet.

2.1.2 Arachidonsäure-induzierte Aggregation

Zeit: 50 min nach Blutabnahme

Reagens: - Arachidonsäure (Serva Biochemica)
M = 304,5

- Herstellung einer Gebrauchslösung von $[50 \text{ mM}]$ Arachidonsäure in Methanol

Start der Aggregation durch Zugabe von $10 \text{ } \mu\text{l}$ Arachidonsäure aus der Gebrauchslösung zu 1 ml PRP in der Meßküvette.

Endkonzentration im Plasma: $[0,5 \text{ mM}]$ Arachidonsäure

Die Arachidonsäure-induzierte Aggregation diente als Indikator, um Probanden auszuschließen, die trotz ge-

genteiliger Angabe Acetylsalicylsäurehaltige Medikamente eingenommen hatten. In diesem Fall fällt die Aggregationskurve nicht ab und entspräche einem Typ IV oder evtl. Typ III. Aus diesem Grund wurden nur Probanden mit dem Typ I (Normalbefund) der Arachidonsäure-induzierten Aggregation in die Studie aufgenommen.

2.1.3 Serotonin-induzierte Aggregation

Zeit: 70 min nach Blutabnahme

Reagens: - 5-Hydroxytryptaminsulfat (Serva Biochemica);
M = 405,4

- Stammlösung von [2,5 mM] Serotonin in
0,9 % NaCl

- daraus alle 14 Tage Herstellung einer Gebrauchslösung von [250 µM] Serotonin in
0,9 % NaCl

Start der Reaktion durch Zugabe von 20 µl Serotonin aus der Gebrauchslösung zu 1 ml PRP in der Meßküvette.

Endkonzentration im Plasma: [5 µM] Serotonin

Bei der Serotonin-induzierten Aggregation wurde als Normalbefund der Kurventyp III gewertet, die Typen I und II wurden als gesteigerte Aggregation gewertet.

2.1.4 Serotonin-induzierte Aggregation nach Präinkubation mit Serotonin

Zeit: 80 min nach Blutabnahme

Reagens: wie unter 2.1.3

Bei dieser Aggregation wurden dem Plasma im Meßröhrchen schon vor der Messung im Photometer 20 μ l Serotonin aus der Gebrauchslösung zugesetzt, dann wurde die Küvette einmal umgeschüttelt und 2 min ohne Rühren stehengelassen.

Nach 2 Minuten erneute Zugabe von 20 μ l Serotonin und Meßablauf wie unter 2.1.3.

Endkonzentration im Plasma: [10 μ M] Serotonin

Normalerweise ergibt sich bei der Aggregation mit Serotonin nach Präinkubation mit Serotonin eine Kurve, die gegenüber der Kurve, die sich ohne Präinkubation ergeben hat, "gehemmt" ist (siehe Abschnitt "Thrombocyten und Serotonin"). Der Begriff der Hemmung ergibt sich also aus dem Vergleich der Kurven von 2.1.3 und 2.1.4 und wurde folgendermaßen definiert:

- waren beide Kurven vom selben Typ, dann wurde der Quotient H aus den Amplitudenwerten $A_{\max}$ der Kurvenminima vor bzw. nach Präinkubation gebildet. Werte < 1 galten als Hemmung.
- waren beide Kurven von verschiedenem Typ, so wurde es als Hemmung gewertet, wenn die Kurve nach Präinkubation einen "niedrigeren" Aggregationsgrad hatte als die vor Präinkubation; also z. B. ein Übergang von I oder II nach III oder IV.

2.2 Spontane Aggregation

Die spontane Thrombocytenaggregation wurde mit dem photometrischen Plättchenaggregationstest (PAT III) nach BREDEN et al. (13) gemessen.

Prinzip: 0,6 ml PRP rotieren mit 20 U/min in einer scheibenförmigen Kunststoffküvette im Strahlengang des Photometers (Abb. 3). Durch ein kleines Loch in der Mitte der Küvettenvorderwand kann während der Rotation CO_2 entweichen, wodurch der pH im PRP leicht ansteigt. Dies wirkt als Auslöser auf ein aggregationsbereites PRP.

Bei der spontanen Aggregation betrug die Meßdauer zehn Minuten.

Es wurden zwei Kurventypen unterschieden. Die Abb. 5 gibt Aufschluß über die verwendeten Parameter.

Abbildung 5

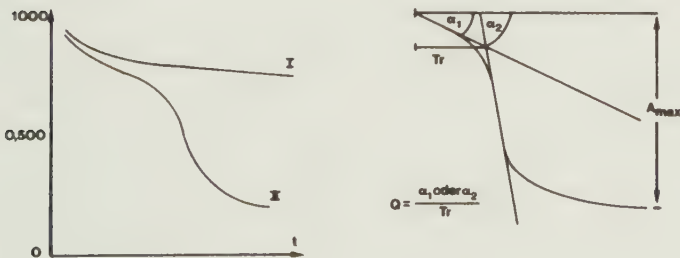


Abb. 5: Die Kurventypen und Auswertungsparameter der spontanen Aggregation (verändert nach 13)

Typ I: - leicht abfallender Kurvenverlauf ohne Auftreten eines Winkels α_1 innerhalb von 10 Minuten

Typ II: - leicht abfallender Kurvenverlauf mit "Knickstelle" und Auftreten eines Winkels α_1 innerhalb von 10 Minuten

Als Normalbefund wurde gewertet, wenn der Quotient Q (siehe Abb. 5) kleiner als zehn war. Alle Werte von $Q > 10$ galten als gesteigerte Aggregation (14).

D.) Ergebnisse

Die Ergebnisse der Messungen an den einzelnen Probanden sind in den Tabellen 1 und 2 zugesammengefaßt. Die Gruppe der MS-Kranken wurde in zwei Untergruppen (Schub - kein Schub) unterteilt. Die Tabelle 3 zeigt die Verhältnisse in den einzelnen Gruppen, die Abb. 6 stellt sie graphisch dar.

Tabelle 1:

Einzelerggebnisse des Kontrollkollektivs

	Proband	ADP	Spontan (0)	Ser.	Hemm.
1	21, männl.	-	- (0,1)	-	+
2	22, weibl.	+	- (0,4)	-	+
3	23, männl.	-	- (8,0)	-	+
4	24, weibl.	+	- (9,7)	-	-
5	25, männl.	-	- (0,5)	-	+
6	26, männl.	-	- (0,3)	-	+
7	38, männl.	+	+(13,6)	+	
8	41, männl.	+	- (0,8)	-	-
9	44, männl.	-	- (0,5)	-	
10	45, männl.	-	- (0,4)	-	
11	46, weibl.	-	- (0,2)	-	
12	51, weibl.	+	- (0,5)	-	+
13	51, männl.	-	+(16,9)	-	
14	53, weibl.	+	- (0,5)	-	+
15	55, weibl.	+	- (8,3)	-	
16	62, männl.	-	- (6,4)	-	+

+ = Gesteigert (in der letzten Spalte: gehemmt)

Tabelle 2:

Einzelsergebnisse in der MS-Gruppe

Patient		ADP	Spontan (O)	Ser.	Hemm.	Bemerkungen
1	16, weibl.	+	+ (20,0)	+	+	Schub
2	21, weibl.	+	+ (30,0)	+	-	Schub
3a	23, weibl.	+	+ (95,0)	-	-	Schub 1,5 h nach 0,5 g ASS i.v.
b		+	+ (41,0)	+	-	
c		-	+ (21,7)	-	+	
4	24, männl.	-	- (0,8)	-	+	Schub
5	26, weibl.	+	+ (35,5)	+	-	
6	31, weibl.	+	- (0,5)	-	+	
7	33, weibl.	+	- (0,5)	-	+	
8	36, weibl.	-	- (6,9)	-	+	
9	38, männl.	+	+ (12,4)	+	-	
10	42, weibl.	-	- (0,4)	-	+	
11	42, weibl.	+	+ (10,0)	+	+	
12	43, weibl.	+	- (8,48)	-	+	
13	44, weibl.	-	- (0,3)	-	+	
14	46, männl.	-	- (0,4)	-	+	Schub
15	47, weibl.	+	- (0,6)	+	+	
16	48, männl.	+	- (6,7)	-	+	
17	51, männl.	+	- (2,13)	-	+	
18	54, weibl.	+	- (8,6)	+	+	
19	56, weibl.	+	- (0,5)	-	+	
20	60, weibl.	-	- (0,5)	-	+	

Tabelle 3:

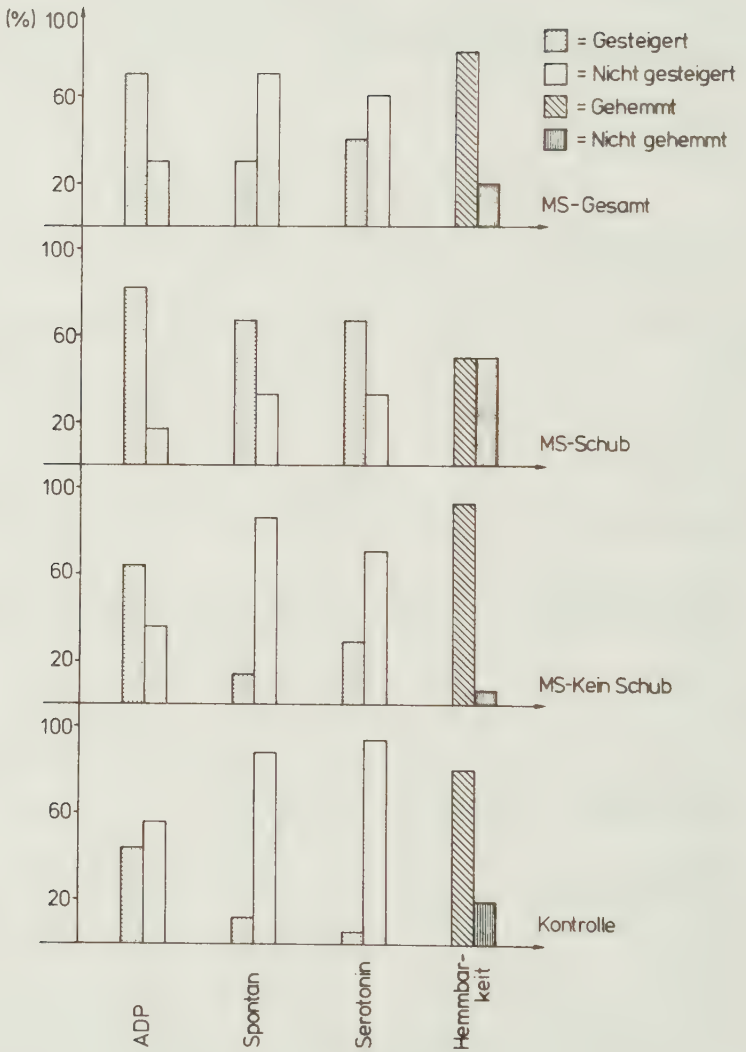
MS-Gesamt	Steigerung		Keine Steigerung		n
	Anzahl	%	Anzahl	%	
ADP	14	70	6	30	20
Spontan	6	30	14	70	20
Serotonin	8	40	12	60	20
Hemmbarkeit	Hemmung		Keine Hemmung		20
	16	80	4	20	

MS-Schub					
ADP	5	83	1	17	6
Spontan	4	67	2	33	6
Serotonin	4	67	2	33	6
Hemmbarkeit	3	50	3	50	6

MS-Kein Schub					
ADP	9	64	5	36	14
Spontan	2	14	12	86	14
Serotonin	4	29	10	71	14
Hemmbarkeit	13	93	1	7	14

Kontrolle					
ADP	7	44	9	56	16
Spontan	2	12	14	88	16
Serotonin	1	6	15	94	16
Hemmbarkeit	8	80	2	20	10

Abbildung 6



Im einzelnen wurden die Versuche unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests für kleine Stichproben und Mehrfachvergleiche ($\tau = 3$) statistisch wie folgt ausgewertet (73):

- 1.) Vergleich MS-Schub gegen MS-kein Schub
- 2.) Vergleich MS-Schub gegen Kontrollgruppe
- 3.) Vergleich MS-kein Schub gegen Kontrollgruppe

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests sind in Tabelle 4 festgehalten.

Tabelle 4:

Vergleich	ADP	Spontan	5-HT	Hemmbarkeit
1	0,69	5,21	2,41	4,58
2	2,63	6,16*	8,66**	1,47
3	1,22	0,02	2,59	0,84

Tab. 4: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests in den drei Vergleichen (für kleine Stichproben und $\tau = 3$)

* = Signifikanzniveau $p < 0,05$

** = Signifikanzniveau $p < 0,01$

Insgesamt läßt sich festhalten:

- die ADP-induzierte Aggregation war zwar in beiden MS-Gruppen in deutlich höherem Prozentsatz gesteigert als in der Vergleichsgruppe, in der statistischen Auswertung ergaben sich aber in keinem der drei Vergleiche signifikante Unterschiede
- für die spontane Aggregation zeigte sich im Vergleich "Schub" gegen "Kontrolle" eine erhöhte Aggregationsneigung mit einer Signifikanz auf dem 5 %-Niveau. Im Vergleich "kein Schub" gegen "Kontrolle" konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, der Vergleich "Schub" gegen "kein Schub" verfehlte knapp die 5 % Signifikanz
- die Steigerung der Serotonin-induzierten Aggregation erreichte im Vergleich "Schub" gegen "Kontrolle" das Signifikanzniveau von 1 %. In den anderen beiden Vergleichen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.
- vergleicht man die Hemmbarkeiten der Serotonin-induzierten Aggregationen untereinander, so zeigt sich im Vergleich "Schub" gegen "kein Schub" ein Unterschied auf dem 10 %-Niveau.
Dies ist zwar sicher nicht als signifikant zu werten, kann aber wohl, auch angesichts der geringen Zahl der Patienten im Schub, als Trend betrachtet werden.

Als herausragendes Ergebnis dieser Untersuchungen darf damit wohl die mit $p < 0,01$ signifikante Steigerung der Serotonin-induzierten Aggregation und die mit $p < 0,05$ signifikante Steigerung der spontanen Aggregation festgehalten werden, wobei besonders zu bemerken ist, daß diese Unterschiede in beiden Aggregationen nur bei Patienten im Schub festzustellen waren.

F.) Diskussion und kritische Wertung

Bei der relativ geringen Probandenzahl von 20 bzw. 16 bedarf es bei der Interpretation der oben dargelegten Befunde sicherlich einiger Zurückhaltung. Jedoch ist eine Änderung des Thrombocytenverhaltens bei Multipler Sklerose auch durch diese Arbeit belegt worden. Durch die Untersuchung verschiedener "Aggregationsarten" ist versucht worden, mehrere Teilaspekte der Gesamtheit "Thrombocytenaggregation" zu erfassen.

In der ADP-induzierten Aggregation konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, da bereits sieben Probanden der Vergleichsgruppe eine gesteigerte Aggregation aufwiesen. Möglicherweise ist dies auf eine besonders empfindliche Reaktion der ADP-induzierten Aggregation auf Faktoren wie Zigarettenrauchen o. ä. zurückzuführen.

Die sog. spontane Aggregation erfaßt die Aggregationsneigung des PRP ebenfalls ziemlich unspezifisch. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (23,8) wurde hier eine deutlich erhöhte Aggregationstendenz bei Patienten im Schub festgestellt. Die Methode der Messung der Spontanaaggregation läßt für sich allein keine Aussagen über die Ursachen zu, dies ist wohl nur im Zusammenhang mit anderen Befunden bei Multipler Sklerose möglich.

Grundsätzlich kommen viele der bereits angesprochenen Mechanismen in Betracht, insbesondere hätten Veränderungen der Thrombocytenmembranen im Gefolge eines veränderten Fettsäuremusters oder Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutplasmas, etwa der freien Fettsäuren, der Phospholipide oder des Lysolecithins eine akzeptable Erklärung für die gefundenen Veränderungen. Derartige Denkansätze haben aber bis

heute keine befriedigende Erklärung für den meist schubförmigen Verlauf der Multiplen Sklerose liefern können, so daß es eher unwahrscheinlich erscheint, daß sich eine erhöhte Aggregationsneigung der Thrombocyten bei MS ausschließlich auf diese Weise erklären ließe.

Die Steigerung der Serotonin-induzierten Aggregation legt einen etwas spezifischeren Mechanismus nahe. Besonderes Gewicht erhält dieser Befund u. a. auch dadurch, daß bei anderen Untersuchern der Serotonin-induzierten Plättchenaggregation, wie bei BAUMGARTNER und BORN in (5), an Normalpersonen nie eine gesteigerte Serotonin-induzierte Aggregation entsprechend dem Kurventyp II oder III auftrat, die bei unseren Untersuchungen immerhin 8 von 20 MS-Kranken aufwiesen, allerdings auch eine Kontrollperson.

Man kann sich vorstellen, daß es über einen bisher nicht näher definierten Mechanismus zu einer Art "Serotoninüberempfindlichkeit" der Thrombocyten bei MS kommt, beispielsweise über eine veränderte Affinität der Rezeptoren zu Serotonin, wobei ein Zusammenhang mit dem veränderten Fettsäuremuster nicht auszuschließen ist. So könnte eine erniedrigte Affinität die geringere Hemmbarkeit der Serotonin-induzierten Aggregation erklären, da sich das thrombocytaire Transportsystem für Serotonin unter diesen Umständen nicht so schnell sättigen und damit hemmen ließe wie bei normaler Affinität.

Vorstellungen, die das Serotonin in die Pathogenese mit einbeziehen, könnten vielleicht auch zwei weitere Phänomene der Multiplen Sklerose verständlicher machen, nämlich bestimmte Vorzugslokalisationen der Plaques und den oft gefundenen Zusammenhang zwischen Schubauslösung und vorausgegangenen Streßsituationen (z. B. Todesfall in der Familie). Obwohl

nämlich die Verteilung der Plaques in Gehirn und Rückenmark ansonsten keine Gesetzmäßigkeit erkennen läßt, so sind sie doch mit einiger Regelmäßigkeit in manchen hirnstammnahen Strukturen, z. B. unter dem Ventrikelependym anzutreffen. Dies genau sind aber auch die Regionen, in denen die Serotoninkonzentration besonders hoch ist. Möglicherweise führen gerade die Veränderungen der Katecholamin- und Serotoninspiegel in Stresssituationen zu Verhältnissen in den postkapillären Venolen, die geeignet sind, dort Thrombocytenaggregation auszulösen. Die dadurch entstehende zumindest partielle Obstruktion könnte über Hypoxie und perivenöses Ödem die Plaquebildung in gerade diesen Hirnarealen forcieren.

An einer Patientin (Nr. 3 in Tabelle 2) hatten wir die Gelegenheit, das Aggregationsverhalten der Thrombocyten unter drei verschiedenen Umständen zu messen, da diese Patientin ca. eine Woche nach der Messung einen Schub bekam, während dem wir die Messung wiederholten. Ein drittes Mal wurde die Messung ca. eineinhalb Stunden nach Injektion von 0,5 g Acetylsalicylsäure (ASS) i.v. noch im Schub wiederholt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 3 ersichtlich. Bemerkenswert ist besonders das Verhalten der Serotonin-induzierten Aggregation, die vor dem Schub und nach Acetylsalicylsäure nicht, während des Schubes ohne ASS aber stark gesteigert war. Diese Hemmbarkeit durch Acetylsalicylsäure ist keineswegs so selbstverständlich wie es bei der bekannten Wirkung von Aspirin^R auf die Thrombocyten anmuten mag, da z. B. HILTON und CUMINGS in (37) bei Migränepatienten keine Beeinflussung der Serotonin-induzierten Aggregation durch Analgetica fanden. Dieser Unterschied könnte auf verschiedene Mechanismen der

Serotoninwirkung in beiden Fällen hindeuten. Sollten sich die Hinweise auf eine Serotoninbeteiligung in der Pathogenese der Multiplen Sklerose bestätigen, so wäre vielleicht ein Therapieversuch mit Serotoninantagonisten wie Methysergid o. ä. angebracht.

Schließlich kommen auch noch andere, serotoninunabhängige Mechanismen zur Erklärung der Aggregationssteigerung in Frage, etwa die Aggregation als Folge von Antigen-Antikörper Reaktionen, von Prostaglandin-Synthesestörungen oder gar von Oberflächenveränderungen der Thrombocyten nach Inkorporation von Viren. Im übrigen sind durchaus auch Kombinationen denkbar, etwa eine Serotoninfreisetzung nach einer Antigen-Antikörper-Reaktion und nachfolgende Aggregation durch den Serotonineffekt (19,28). Eine Differenzierung dieser möglichen Ursachen ist jedoch mit den Daten dieser Versuchsanordnung nicht möglich.

Wenn auch inzwischen eine Steigerung der Thrombocytenaggregation bei Multipler Sklerose gut belegt ist, so bleibt dennoch die Frage nach der funktionellen Bedeutung dieses Befundes bestehen, denn es könnte sich dabei auch um ein Epiphänomen der Multiplen Sklerose handeln. Zur Klärung dieser Frage laufen deshalb zur Zeit in der Neurologischen Klinik der Universität München analoge Versuche mit Thrombocyten von Patienten mit verschiedenen anderen neurologischen Erkrankungen. Doch ist auch die Annahme begründbar, daß die Thrombocyten eine zumindest vermittelnde Rolle in der Pathogenese der MS

oder ihrem schubweisen Verlauf spielen, auch wenn sich die Ätiologie eines Tages als von anderer, z. B. immunpathologischer Natur erweisen sollte.

Zusammenfassung

Seit Jahrzehnten wird eine Beteiligung der Thrombocyten in der Pathogenese der Multiplen Sklerose diskutiert. Thrombocytenaggregat in postkapillären Venolen und Steigerungen der Thrombocytenadhäsion sind wiederholt beschrieben worden.

Die vorliegende Arbeit hat Thrombocytenaggregationsmessungen an MS-Patienten und an gesunden Vergleichspersonen mit einer photometrischen Methode zum Gegenstand. Es wurde die sog. "spontane" Aggregation als auch mehrere "induzierte" Aggregationen gemessen.

Signifikante Steigerungen fanden sich bei der Serotonin-induzierten Aggregation ($p < 0,01$) und bei der spontanen Aggregation ($p < 0,05$). Die mögliche Rolle der Thrombocyten in der Pathogenese der Multiplen Sklerose wird diskutiert, wobei besonders die Frage einer "Serotoninüberempfindlichkeit" der Thrombocyten MS-Kranker und deren funktionelle Bedeutung erörtert wird.

F.) Literaturverzeichnis

- 1.) Adams JM, Imagawa DT
Measles antibodies in multiple sclerosis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111: 562 (1962)
- 2.) Andreoli VM, Maffei F, Tonon GC
Platelet lipid modifications induced by
fatty acids
Haemostasis 2: 118 - 140 (1973/1974)
- 3.) Baker RWR, Thompson RHS, Zilkha SKJ
Serum fatty acids in multiple sclerosis
Brit. J. Neurosurg. Psychiat 27: 408 (1964)
- 4.) Bates D, Fawcett PRW, Shaw DA, Weightman D
Polyunsaturated fatty acids in treatment of
acute remitting multiple sclerosis
Brit. Med. J. 2: 1390 - 1391 (1978)
- 5.) Baumgartner HR, Born GVR
Effects of 5-HT on platelet aggregation
Nature, 218, (4.1968)
- 6.) Baumgartner HR
5-HT uptake and release in relation to
aggregation of rabbit platelets
J. Physiol. (London) 201: 409 - 423 (1969)

- 7.) Relin J, Pettet T, Smith AD, Thompson HS
Zilkha KJ
Linoelate metabolism in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34: 25 - 29 (1971)
- 8.) Benner KU, Burstedde V, Swank RL
Platelet hyperaggregability in multiple sclerosis
Bibliotheca anatomica, Karger (Basel), 20: 313 - 317
(1981)
- 9.) Berry RJ
Genetical factors in the aetiology of
multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 45: 459 (1969)
- 10.) Blackwood W, Corsellis JAN (Hrsg.)
Greenfields neuropathology
Edw. Arnold Publishers Ltd., London, 3; Aufl. (1976)
- 11.) Bolton CH, Hampton JR, Phillipson OT
Platelet behaviour and plasma phospholipids
in multiple sclerosis
Lancet I: 99 - 104 (1968)
- 12.) Born GVR
Aggregation of blood platelets by ADP and
its reversal
Nature 194: 927 - 929 (1962)

- 13.) Breddin K, Grun H, Krzywanek HJ, Schremmer WP
Zur Messung der spontanen Thrombocytenaggregation.
PAT III, Methodik
Klin. Wochenschrift 53: 81 - 86 (1975)
- 14.) Breddin K, Grun H, Krzywanek HJ, Schremmer WP
On the measurement of spontaneous platelet
aggregation, PAT III
Thrombosis and Haemostasis, 35 (1976)
- 15.) Breddin K, Krzywanek HJ, Ziemer J, Bauer H,
Grun H
Enhanced platelet aggregation as a risk factor for
progress and complications of vascular disease. New
findings with platelets aggregation test (PAT III) and
on the dependence of different aggregation tests on
morphologic platelet changes
In: Agnoli A, Fazio C, (Hrsg.): Platelet aggregation
in the pathogenesis of cerebrovascular disorders
Springer; Berlin, Heidelberg, New York, pp. 44-62
(1977)
- 16.) Callahan N, Kearney B, Love WC
Dietary intake of linolenic acid in multiple sclerosis
and other diseases
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36: 668 - 673 (1973)

- 17.) Carswell P
Pathological anatomy: Illustrations on the elementary
forms of disease
Longman, Orme, Brown, Green & Longman; London (1838)
- 18.) Caspary FA, Prineas J, Miller H, Field EJ
Platelet stickiness in multiple sclerosis
Lancet II: 1108 - 1109 (1965)
- 19.) Caspary FA, Field EJ
Serotonin release from blood platelets in
multiple sclerosis
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 190:
267 - 272 (1967)
- 20.) Caspary FA, Sewell F, Field EJ
Red blood cell fragility in multiple sclerosis
Brit. Med. J. 2: 610 - 611 (1967)
- 21.) Charcot JM
Histologie de la sclérose en plaques
Gaz. Hop., Paris 41, (1868)
- 22.) Clausen J, Möller J
Allergic encephalomyelitis induced by
brain antigen after deficiency in polyun-
saturated fatty acids during myelination
Acta Neurol. Scand. 43: 375 (1967)

- 23.) Couch JR, Nassanein RS
Platelet hyperaggregability in multiple sclerosis
Transact. Am. Neurol. Assoc. 102: 62 - 64 (1977)
- 24.) Cruveilhier J
Atlas d'anatomie pathologique
Paris, Baillière pp. 1832 - 1835 (1839)
- 25.) Danon D, Jerushalmy Z, de Vries A
Incorporation of influenza virus in human blood
platelets in vitro. Electron microscopical
observation
Virology 9: 719 - 722 (1959)
- 26.) Dohnal K, Vágner B, Lupínek Z, Hule V
Untersuchung des Thrombocyten-Adhäsions-Index
bei Multipler Sklerose
Zeitschrift für die ges. Innere Medizin 25 (12):
558 - 561 (1970)
- 27.) Dow RS, Berglund G
Vascular pattern of lesions in multiple sclerosis
Arch. Neurol Psychiat. 47: 1 - 11 (1942)
- 28.) Field FJ, Caspary FA
Behaviour of blood platelets in multiple sclerosis.
Some observations with a possible bearing on
pathogenesis
Lancet II: 876 - 879 (1964)

29.) Fog T

Topographic distribution of plaques in spinal
cord in multiple sclerosis
Arch. Neurol. Psychiat. 63: 382 (1947)

30.) Fog T

On the vessel-plaque relationship in the brain
in multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand., Suppl. 10, 40: 9 (1964)

31.) Furlow TW jr., Norman HB

Arachidonate induced cerebrovascular occlusion
in the rat
Neurology 26: 297 - 304 (1976)

32.) Gordon JL, Olverman HJ, Drummond AH

Interaction of platelets with biogenic amines
In: de Gaetano G, Garattini S, (Hrsg.):
Platelets: A multidisciplinary approach
Raven Press, New York, pp. 361 - 372 (1978)

33.) Gul S, Smith AD, Thompson HS, Wright HP,
Zilkha KJ

Fatty acid composition of phospholipids from
platelets and erythrocytes in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 506 - 510 (1970)

- 34.) Hardisty R, Stacey RS
5-HT in normal human platelets
J. Physiol. (London) 130: 711 - 720 (1955)
- 35.) Heipertz R, Klaike W, Pilz H, Ritter G
Serum fatty acids in multiple sclerosis
J. Neurol. 214: 153 - 157 (1977)
- 36.) Hilton BP, Cumings JN
An assessment of platelet aggregation induced
by 5-Hydroxytryptamine
J. Clin. Path. 24: 250 - 258 (1971)
- 37.) Hilton BP, Cumings JN
5-HT levels and platelet aggregation responses
in subjects with acute migraine headaches
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35: 505 - 509 (1972)
- 38.) Humphrey JH, Jaques R
The release of histamine and 5-HT from platelets
by antigen-antibody reactions (in vitro)
J. Physiol. (London) 128: 9 (1955)
- 39.) Jerushalmy Z, Kohn A, de Vries A
Interaction of myxoviruses with human blood
platelets in vitro
Proc. Soc. Exp. Biol. (New York) 106: 462 (1961)

- 40.) Kerr JW, Pirrie R, Macauley J, Bronte-Stewart B
Platelet aggregation by phospholipids and free
fatty acids
Lancet I: 1296 (1965)
- 41.) Krzywanek HJ, Grun H, Breddin K
Thrombocytenfunktionstests
In: Englhardt, Lommel, Róka, Ohler (Hrsg.): Method.
Fortschritte im med. Laboratorium, Bd.4, Diagnostik
hämorrhagischer Diathesen
Verlag Chemie GmbH, Weinheim, pp. 131 - 158
- 42.) Kurtzke JF
Diagnosis and differential diagnosis of MS
Acta Neurol. Scand., 46: 484 - 492 (1970)
- 43.) Laszlo S
Fragilité osmotique des globules rouges dans
la sclérose en plaques
Acta Neurol. Belg. 64: 529 - 533 (1964)
- 44.) Love WC, Reynolds M, Cashel M, Callaghan N
Fatty acid patterns of serum lipids in multiple
sclerosis and other diseases
Biochem. Soc. Transact. 1: 141 - 143 (1973)

- 45.) Love WC, Cashel A, Reynolds M, Callaghan N
Linoleate and fatty acid pattern of serum lipids in multiple sclerosis and other diseases
Brit. Med. J. 18 (1974)
- 46.) McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED
Multiple sclerosis: A reappraisal
Churchill Livingstone, Edinburgh, 2. Aufl., (1972)
- 47.) Mertin J, Hughes D, Shenton BK, Dickinson JP
In vitro inhibition by unsaturated fatty acids of the PPD and PHA induced lymphocyte response
Klin. Wochenschrift 52: 248 - 250 (1974)
- 48.) Mertin J, Meade CJ
Relevance of fatty acids in multiple sclerosis
Brit. Med. Bull. 33: 67 - 71 (1977)
- 49.) Mickel HS
Multiple sclerosis - a new hypothesis
Perspect. Biol. Med. 18 (123): 363 - 374 (1975)
- 50.) Mickel HS, Horbar J
The effect of peroxidized arachidonic acid upon human platelet aggregation
Lipids 9 (2): 68 - 71 (1974)

51.) Millac P

Platelet stickiness in multiple sclerosis
Deutsche Zeitschr. für Nervenheilkunde 191:
74 - 79 (1967)

52.) Millar JHD, Merrett JD, Dalby AM

Platelet stickiness in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29: 187 - 189
(1966)

53.) Millar JHD

Clinical management: Linolenic acid diet
In: Davison AN, Humphrey JH, Loversedge AL,
McDonald WJ, Porterfield JS: Multiple sclerosis
research HMSO, London and Elsevier Sci. Publ.
Co., Amsterdam, New York (1975)

54.) Mills DCB, Robb IA, Roberts GCK

The release of nucleotides, 5-HT and enzymes
from human platelets during aggregation
J. Physiol. 195: 715 - 729 (1968)

55.) Montfoort A, Baker RWR, Thompson RHS, Zilkha KJ

Plasma phospholipids and their fatty acid
composition in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29: 99 (1966)

- 56.) Movat HZ, Mustard JF, Taichman NS, Uriuhara T
Platelet aggregation and release of ADP, Serotonin
and Histamine associated with phagocytosis of
antigen-antibody complexes
Proc. Soc. Exp. Biol. (New York) 120: 232 (1965)
- 57.) Nathanson M, Savitsky JP
Platelet adhesive index studies in multiple sclerosis
and other neurologic disorders
Bull. N.Y. Acad. Med. 28: 462 - 468 (1952)
- 58.) Neu I
Essentielle Fettsäuren in Serum und Liquor
cerebrospinalis bei Patienten mit Multipler Sklerose
Nervenarzt 52: 100 - 107 (1981)
- 59.) O'Brien JR
Platelet aggregation II. Some results from
a new method of study
J. Clin. Path. 15: 452 - 455 (1962)
- 60.) O'Brien JR
Aspirin and platelet aggregation
Lancet I: 204 - 205 (1968)
- 61.) Offner H, Ammitzboll T, Clausen J
The occurrence of measles antigen precipitating anti-
bodies in sera from patients with multiple sclerosis
and their relatives.
Acta Path. Microbiol. Scand., Sect. B, 81: 157 (1973)

- 62.) Pace-Asciak C, Wolfe LS
Inhibition of prostaglandin synthesis by oleic,
linoleic and linolenic acid
Biochim. Biophys. Acta 152: 784 - 787 (1968)
- 63.) Paty DW, Cousin HK, McDonald LF
Linolenic acid in multiple sclerosis
Lancet I: 1197 - 1198 (1975)
- 64.) Persson I
Thrombocyte agglutination in disseminated sclerosis
and other neurological diseases
Conf. Neurol. 18: 405 - 416 (1958)
- 65.) Pletscher A
Metabolism, transfer and storage of 5-HT in blood
platelets
Brit. J. Pharmacol. 32: 1 - 16 (1968)
- 66.) Plum CM, Fog T
Studies in multiple sclerosis
Acta Psychiat. Scand. 34, Suppl. 128 (1959)
- 67.) Prineas J
Red blood cell size in multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 44: 81 - 90 (1968)

- 68.) Pschyrembel W
Klinisches Wörterbuch
Walter de Gruyter, Berlin, New York, 253. Aufl.
(1977)
- 69.) Putnam TJ
Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis
and "Encephalomyelitis"
Arch. Neurol. Psychiat. 37: 1298 - 1321 (1937)
- 70.) Ribbert H. von
Über die Multiple Sklerose des Gehirns und
Rückenmarks
Virchows Arch. Path. Anat. 90: 243 - 260 (1882)
- 71.) Rindfleisch E
Histologisches Detail zur grauen Degeneration von
Gehirn und Rückenmark
Virchows Arch. 26: 474 (1863)
- 72.) Rose AS, Ellison GW, Myers LW, Tourtellotte WW
Criteria for the clinical diagnosis of multiple
sclerosis
Neurology 26: 20 - 22 (1976)
- 73.) Sachs L
Angewandte Statistik
Springer; Berlin, Heidelberg, New York, 5. Aufl.
(1978)

- 74.) Sanders H, Thompson RHS, Pavling-Wright H,
Zilkha KJ
Further studies on platelet adhesiveness and serum
cholesteryl linoleate levels in multiple sclerosis
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31: 321 (1968)
- 75.) Schrader A, Schwarz K
Fettstoffwechsel im Liquor cerebrospinalis
Münchener Med. Wschr. 50: 2493 - 2500 (1963)
- 76.) Schulz H, Landgräber F
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Ad-
sorption und Phagocytose von Influenzaviren durch
Thrombocyten
Klin. Wschr. 44: 998 - 1006 (1966)
- 77.) Seyberth HW, Oelz O, Kennedy T, Sweetman BJ,
Danon A, Frölich JC, Heimberg M, Oates JA
Increased arachidonate in lipids after administration
to man. Effects on prostaglandin biosynthesis
Clin. Pharmacol. Therap. 18: 521 - 529 (1975)
- 78.) Sharp AA
Platelets in multiple sclerosis
Lancet II: Letter to the editor (1965)

- 79.) Shore PA, Alpers HS
Platelet damage induced in plasma by certain
fatty acids
Nature 200: 1331 - 1332 (1963)
- 80.) Siess W, Scherer R, Pöhling P, Roth P, Kurzmann I,
Weber PC
Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation
and Thromboxane formation during a mackerel diet
Lancet I: 441 - 444 (1980)
- 81.) Silver MJ, Smith JB, Ingberman C, Kocsis JJ
Arachidonic acid induced human platelet aggregation
and prostaglandin formation
Prostaglandins 4 (6): 863 - 875 (1973)
- 82.) Smith JB, Ingberman C, Kocsis JJ, Silver MJ
Formation of prostaglandins during the aggregation of
human blood platelets
J. Clin. Invest. 52: 965 - 969 (1973)
- 83.) Smith JB, Ingberman C, Kocsis JJ
Formation of an intermediate in prostaglandin
biosynthesis and its association with the platelet
release reaction
J. Clin. Invest. 53: 1468 - 1472 (1974)

- 84.) Srivastava KC, Fog T, Clausen J
The synthesis of prostaglandins in platelets from
patients with multiple sclerosis
Acta Neurol. Scand. 51: 193 - 199 (1975)
- 85.) Swank RL
Multiple sclerosis: A correlation of its incidence
with dietary fat
Am. J. Med. Sci. 220: 421 - 430 (1950)
- 86.) Swank RL
Blood plasma in multiple sclerosis
Arch. Neurol Chicago 69: 281 (1953)
- 87.) Swank RL
A biochemical basis of multiple sclerosis
Am. Lect. Ser. Publ. Nr. 417, Springfield Ill.,
Thomas (1961)
- 88.) Thompson EJ
Immunological and biochemical diagnosis
Br. Med. Bull. 33: 28 - 33 (1977)
- 89.) Thompson RHS
A biochemical approach to the problem of multiple
sclerosis
Proc. R. Soc. Med. 59: 269 (1966)

90.) Willis AL

Isolation of a chemical trigger for thrombosis
Prostaglandins 5: 1 - 25 (1974)

91.) Wolfgram F, Myers I, Knipprath W, Ellison L

Serum linolenic acid in multiple sclerosis
Neurology 25: 786 - 788 (1975)

92.) Wright HP, Thompson RHS, Zilkha KJ

Platelet adhesiveness in multiple sclerosis
Lancet II: 1109 - 1110 (1965)

93.) Zöllner N, Eberhagen D

Untersuchungen über Stoffwechsel und klinische
Bedeutung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren
Med. Klin. 60: 1192 (1965)

94.) Zucker MB, Peterson J

Inhibition of ADP-induced secondary aggregation and
other platelet functions by acetylsalicylic acid
ingestion
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127: 547 - 551 (1968)

Lebenslauf

- 24.11.56 Geburt in Hannover als Sohn von Dr. Ing. Werner
 Nahme und Hildegard Nahme, geb. Hecht
 1 Schwester, geb. 1946; 1 Bruder, geb. 1958
- 1963 Einschulung in der Volksschule Hannover-Wülfel
- 1964 Umzug der Familie nach Vaterstetten bei München
- 1964-67 Besuch der Volksschule in Vaterstetten
- 1967-76 Besuch des Gymnasiums Grafing (Neusprachlicher
 Zweig)
- 1976 Abitur am Gymnasium Grafing
- 1976-78 Wehrdienst in der Bundeswehr
- 1978 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
 Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 1980 Ärztliche Vorprüfung
- 1981 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1983 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 8.11.84 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

